

厚生労働行政推進調査事業費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
分担研究報告書

2016/17 シーズンのインフルエンザワクチンの有効性評価
－ 2015/16 シーズンとの比較を中心に－

研究協力者 中村 英夫 中村小児科医院
研究分担者 福島 若葉 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学

研究要旨

2015/16 シーズン（昨季）に引き続き、2016/17 シーズン（今季）におけるインフルエンザワクチンの有効性を評価した。対象はインフルエンザ流行期にインフルエンザ様疾患で石川県内 13 の小児科外来を受診した生後 9 ヶ月以上 6 才未満の小児であり、今季は 2,694 人（平均年齢 2.8 才）であった。インフルエンザワクチン接種歴に関する情報は問診や母子健康手帳等から得た。結果指標は鼻腔拭い液または鼻汁検体によりインフルエンザ抗原検出用迅速診断キットを用いて診断した検査確定インフルエンザである。研究デザインは症例対照研究（test-negative design）であり、キット陽性の者を症例、陰性の者を対照とした。多重ロジスティック回帰モデルにより検査確定インフルエンザに対するワクチン有効率（VE）を $(1 - \text{オッズ比}) \times 100(\%)$ にて算出した。

今季の VE は全体で 39%（95% CI：25～50%）と有意であり、これは昨季の 28% を上回った。今季の流行の約 9 割を占めた A 型に対する VE は 36%（95% CI：21～48%）と昨季の 40% をわずかに下回った。一方で、B 型に対する VE は 59%（95% CI：27～76%）と昨季より高かった。年齢別では、0～1 才児における VE は 20%（95% CI：-11～48%）と 2 季連続で有意な有効性を認めず、2～5 才児に比し明らかに低かった。3 才以上児における接種回数別の VE では、2 季ともに 1 回接種と 2 回接種の間に有意な差を認めなかった。

今回、同じメンバー、同じ方法による 2 季にわたる研究の結果、年齢別や接種回数別の VE に一定の傾向を見出すことができた。インフルエンザワクチンの有効性を評価するために今後さらなる継続的研究が必要である。

A. 研究目的

小児科プライマリーケアにおけるインフルエンザワクチンの有効性について 2 季連続で評価し、シーズン間の比較を行う。

B. 研究方法

研究デザインは昨季と同じく多施設共同による症例対照研究（test-negative design）である。参加施設は奥能登地区を除く石川県のほぼ全域から本研究への参加に同意が得られた 13 の小児科プライマリー診療施設である（図 1）。症例対照の登録には上記参加施設も参加しているローカルオンライン・サーベイランスである石川県インフルエンザ情報システムを利用した¹⁾。

研究期間は、2016/17 インフルエンザ流行シ

ーズンにそれぞれの施設でインフルエンザ患者数が 5 人 / 週を超えた時点で研究開始とし、5 人 / 週を下回った時点で研究終了とした。

対象者の適格基準は下記の通りである。

- ① 研究期間中にインフルエンザ様疾患（ILI：38.0℃以上の発熱かつ [咳、鼻汁、咽頭痛、喘鳴のいずれか一つ以上]）で参加施設を受診した小児
 - ② 受診時の年齢が生後 9 ヶ月以上 6 才未満
 - ③ 38.0℃以上の発熱出現後 7 日以内の受診
- 以下の基準に 1 つ以上合致する者は対象から除外した。
- a) 今回の ILI に対して、すでに抗インフルエンザ薬を投与されている者
 - b) 今回の ILI が入院中に出現した者
 - c) 施設に入所中の者

- d) 石川県外に居住の者
- e) 休日当番医等に受診した者
- f) インフルエンザワクチン接種後にアナフィラキシーを呈した既往を有する者

上記対象者について症例・対照を選定する上で選択バイアスが生じることをできるだけ避けるため、ILIで受診した患者を等しく連続して検査し登録することを各施設に徹底した。ただし、施設によっては午前中のみの登録や平日のみの登録などのオプションを可能とした。今季のインフルエンザワクチン接種歴の情報は問診や母子健康手帳の記載等から得た。

対象者には全例、鼻腔拭い液または鼻汁検体を採取しインフルエンザ抗原検出用診断キットによる検査を施行し、キット陽性の者を「症例」、陰性の者を「対照」(test-negative control)とした。

インフルエンザ抗原検出用診断キットは各施設が普段から使用しているものとした。

統計解析では、ワクチンを接種してから抗体が誘導されるまでの期間を勘案し今季のインフルエンザワクチン接種後14日以内にILIを発症した者については「接種なし」として扱った。多重ロジスティック回帰分析を行う上で、問診や診療録、母子健康手帳への記載事項から「年齢」「就園の有無」「同胞の有無」「昨季インフルエンザ罹患の有無」「発症週数」「発症から診断までの日数」「診断時までの最高体温」「昨季インフルエンザワクチン接種の有無」「今季インフルエンザワクチン接種の有無」といった情報を得、この9項目を独立変数とした。従属変数を「検査確定インフルエンザ発病の有無」とし、検査確定インフルエンザに対する今季ワクチン接種のオッズ比(OR)と95%信頼区間(CI)を計算した。ワクチン有効率(VE)は、 $(1-OR) \times 100(\%)$ として算出した。なお、昨季のA型B型混合流行とは異なり今季はほぼ9割がA型の単独流行であったことから昨季には独立変数とした「今季インフルエンザ罹患の有無」という項目は除いた。

(倫理面への配慮)

本研究への協力依頼の際は、各施設で対象児の保護者に対し揭示文書による研究の情報公開を行うとともに、不利益を被ることなく参加を拒否できる機会を保証した。本研究計画については石川県医師会の治験審査倫理委員会の承認を得た。(2016年11月30日)

C. 研究結果

今季の研究期間は2016年第48週から2017年第17週までの22週間であり、昨季が2016年第3週から第17週までの15週間であったのに比べ、今季はインフルエンザ流行の開始が早まったため長期間となった。検査確定インフルエンザである症例の登録数は、2季とも石川県インフルエンザサーベイランスの定点当たりの報告数と極めてパラレルに推移していた(図2)。今季の研究期間中の登録総数は2,994人であったが、このうち対象外の者や患者情報記載不備の者などを除いた解析対象者は2,694人(平均年齢2.8才)であった。解析対象者2,694人のうち、症例は1,390人(今季ワクチン接種あり786人、接種なし604人)、対照は1,304人(今季ワクチン接種あり854人、接種なし450人)であった。また、症例1,390人のうちA型は1,248人、B型は142人であり、A型が89.8%を占めた。一方、昨季の解析対象者は2,880人(平均年齢3.0才)であり、このうち症例は1,444人(当該季ワクチン接種あり803人、接種なし642人)、対照は1,436人(当該季ワクチン接種あり897人、接種なし539人)であり、症例1,444人のうちA型は511人、B型は933人とB型が優位であった(図3)。

表1に2季の対象の特性比較を示す。2季ともに対照と比べて症例で割合が有意に高かった特性は、年長児、同胞あり、前季罹患あり、前季ワクチン接種あり、今季ワクチン接種なしであった。

また、今季のみ対照と比べて症例で割合が有意に高かった特性は、就園あり、早い診断日数であり、昨季のみ対照と比べて症例で割合が有意に高かった特性は、高い最高体温であった。

図4に2季の型別VEを示す。全体のVEは昨季28%(95%CI:12~59%)であったのに対し、今季は39%(95%CI:25~50%)であった。A型に対するVEは昨季40%(95%CI:22~54%)であり、今季は36%(95%CI:21~48%)であった。B型に対するVEは昨季22%(95%CI:2~39%)であり、今季は59%(95%CI:27~76%)であった。

図5に2季の年齢別VEを示す。0~1才のVEは昨季-7%(95%CI:-51~24%)、今季20%(95%CI:-11~42%)と2季ともに有意とは言えなかった。一方、2~3才のVEは昨季38%(95%CI:13~56%)、今季53%(95%CI:32~67%)であり、4~5才のVEは昨季40%(95%

CI : 12 ~ 58%)、今季 40% (95% CI : 6 ~ 61%) といずれも有意であった。

図 6 に 3 才以上児における接種回数別 VE を示す。昨季は 1 回接種の VE は 47% (95% CI : 24 ~ 63%)、2 回接種の VE は 29% (95% CI : 2 ~ 49%) であった。今季は 1 回接種の VE は 37% (95% CI : 5 ~ 58%)、2 回接種の VE は 43% (95% CI : 16 ~ 62%) であり、2 季ともに 1 回接種と 2 回接種の VE の間に有意な差は認めなかった。

D. 考察

小児におけるインフルエンザワクチンの有効性を評価するために 2 季にわたり症例対照研究 (test-negative design) を行った。2015/16 シーズンの結果については昨年度の本研究報告書にてすでに報告した²⁾。シーズン間の比較をより正確にするために 2 季とも同じメンバー、同じプロトコールで研究を行った。我々の研究ではインフルエンザの診断方法をインフルエンザ抗原検出用迅速診断キットにて行っている。この迅速キットによる診断は PCR 検査による診断に比べ、感度・特異度ともにやや低いため VE も低く評価されると考えられている³⁾。確かに昨季の結果を見ると、VE の絶対値としては PCR 検査診断によった他の報告に比べやや低くなっている⁴⁾。しかし、迅速キットによる診断方法であっても同じメンバー、同じプロトコールで行えばシーズン間の比較という相対的な有効性評価においては信頼度の高い結果が得られるものと考えられる。

Test-negative design による症例対照研究ではインフルエンザの流行の期間に一致した調査であることがその正確性を担保する上で重要な要素とされている⁵⁾。今回は図 2 のように 2 季ともに登録数はインフルエンザの流行と平行に推移しており、研究の正確性は保たれていると思われる。

今回の 2 季の調査において、対象の総数 (昨季 2,880 人、今季 2,694 人) 及び症例数 / 対照数比 (昨季 1.01、今季 1.07) はほぼ同等であったが、症例の内訳は大きく変化した。即ち、昨季は A 型 35.4%、B 型 64.6% という B 型優位の混合流行であったのに対し、今季は A 型 89.8%、B 型 10.2% というほぼ A 型単独の流行であった。全体の VE には流行の型およびその亜型が大きく影響すると考えられる。全体の VE は今季が 39% であったのに対し、昨季は 28% と低かった。これは昨季流行の優位を占めた B 型の低い VE に引っ張られた形であった

が、今季の B 型の VE は 59% と高かった。図 7 のように 2 季の調査期間中の B 型系統の割合に大きな変化はなく⁶⁾⁷⁾、表 2 のように B 型ワクチン株は山形系統・ビクトリア系統ともに 2 季で同一であった。2 季間での B 型 VE の変動の理由は不明であるが、今季の B 型 VE は統計学的に有意ではあるものの 142 人と非常に少ない登録人数であることから、その理由の解明にはさらにシーズンを重ねた調査が必要である。一方、A 型の VE に関しては昨季の 40% から今季は 36% とわずかな低下をみた。B 型と異なり A 型では 2 季の調査期間中の流行亜型の割合に大きな変化がみられた (図 7)。即ち、昨季は 88.4% が AH1pdm09 であり、今季は 93.4% が AH3N2 であった。国立感染症研究所の報告によると、昨季の流行株 AH1pdm09 はほとんどがワクチン株と抗原性が類似していたのに対し、今季の流行株 AH3N2 はワクチン株と抗原性が類似していたのは約半数に過ぎず、さらに鶏卵馴化による抗原性乖離も考えられた⁸⁾。従って、今季の A 型 VE は昨季に比べもう少し低くなることが予測されたが実際にはわずかな低下にとどまった。実際の VE に影響を及ぼす要因が流行株とワクチン株との抗原性の一致性のみではないことが考えられた。

年齢別の VE は 2 季ともに 0 ~ 1 才では有意な有効性を認めず、2 ~ 5 才では有意に有効であるという全く同じ傾向を示した。昨年度の本報告書で考察した通り²⁾、アジュバントを含まない現行のスプリットワクチンはナイーブな年齢層に対する効果が低いことが示唆された。

3 才以上児において接種回数別の VE を検討した結果、昨季は 1 回接種と 2 回接種の VE に有意な差は認めなかった。これは今季においても同じ結果となり、2 季ともに同様の結果となったことで 3 才以上児においては発症予防効果という指標でも接種回数による差がないことが示された。

周知のごとく、インフルエンザワクチンの有効性に影響を及ぼす要因はさまざまなものがある。そのうち最も大きな要因はシーズン毎に異なる流行株の変化であろう。そのためインフルエンザワクチンの有効性評価には今後さらなるシーズン毎の調査の継続が必要である。

E. 結論

2015/16 シーズンと 2016/17 シーズンの 2 季にわたり症例対照研究 (test-negative design) によ

り生後9ヶ月から6才未満の小児におけるインフルエンザワクチン有効性調査を行った。インフルエンザの診断は迅速キットによった。A型B型を合わせた全体のVEは昨季28%、今季39%でありともに有意な有効性を認めた。A型のVEは40%から36%とわずかな低下を認めた。逆にB型のVEは22%から59%と上昇した。年齢別VEでは2季ともに0～1才児で低く2～5才児で高かった。3才以上児における接種回数別VEでは2季ともに1回接種と2回接種の間に有意な差は認めなかった。インフルエンザワクチンの有効性評価には今後さらなる研究の継続が必要である。

【謝辞】

本研究にあたっては図1に掲載した小児科医療機関の各先生方のご協力をいただきました。ここに深謝いたします。

参考文献

- 1) 中村英夫, 他. オンラインデータベースを利用したインフルエンザサーベイランスー地域小児科医グループによる2002～2003シーズンでの試みー. 外来小児科 2003; 6: 458
- 2) 中村英夫, 福島若葉. 2015/16シーズンにおけるインフルエンザワクチンの有効性評価. 厚生労働行政推進調査事業費補助金(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業) ワクチンの有効性・安全性評価とVPD(vaccine preventable diseases) 対策への適用に関する分析疫学研究. 平成28年度総括・分担研究報告書 p45-54, 2017
- 3) Orenstein EW, et al. Methodological issues regarding the use of three observational study designs to assess influenza vaccine effectiveness. Int J Epidemiol 2007; 36: 623-631
- 4) 福島若葉, 他. 小児におけるインフルエンザワクチンの有効性モニタリング: 2015/16シーズン. 厚生労働行政推進調査事業費補助金(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業) ワクチンの有効性・安全性評価とVPD(vaccine preventable diseases) 対策への適用に関する分析疫学研究. 平成28年度総括・分担研究報告書 p17-29, 2017
- 5) 廣田良夫, 加地正郎. インフルエンザ疫学研究の原理と方法: 特にワクチン有効性の評価との関連で. 感染症学雑誌 1994; 68: 1293-1305
- 6) 石川県感染症情報センター. 2015/2016シーズンのインフルエンザウイルス分離・検出状況. <http://www.pref.ishikawa.lg.jp/hokan/kansenjoho/documents/2015-2016influ.pdf>
- 7) 石川県感染症情報センター. 2016/2017シーズンのインフルエンザウイルス分離・検出状況. <http://www.pref.ishikawa.lg.jp/hokan/kansenjoho/documents/2016-2017influ.pdf>
- 8) 国立感染症研究所, 今冬のインフルエンザについて(216/17シーズン). <https://www.niid.go.jp/niid/ja/flu-m/590-idsc/7323-fludoko-2016.html>

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
 - 1) 瀬野晶子, 池崎綾子, 井上雅之, 大野高史, 竹谷良平, 中村英夫, 野崎外茂次, 蓮井正樹, 藤澤裕子, 丸岡達也, 武藤一彦, 山上正彦, 渡部礼二, 福島若葉. 2016/17シーズンのインフルエンザワクチン(IV)有効性評価ー2シーズンの比較を中心ー, 第49回日本小児感染症学会学術集会(2016年10月21日～22日, 金沢市)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

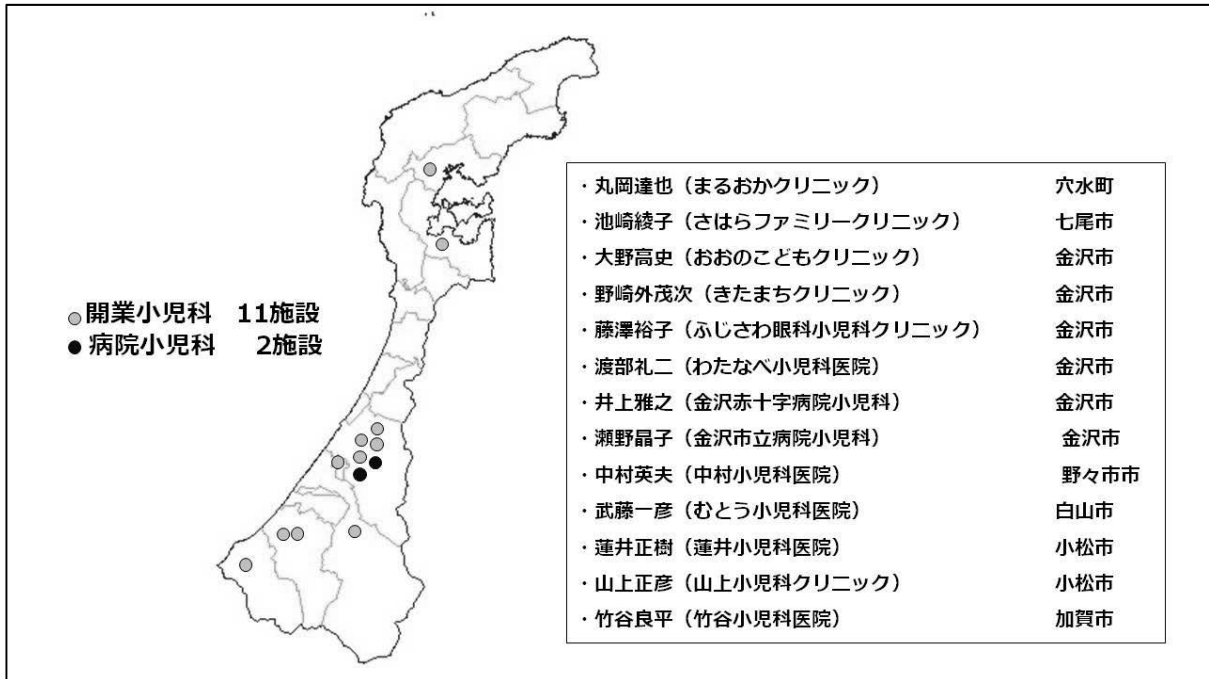


図 1：研究参加施設

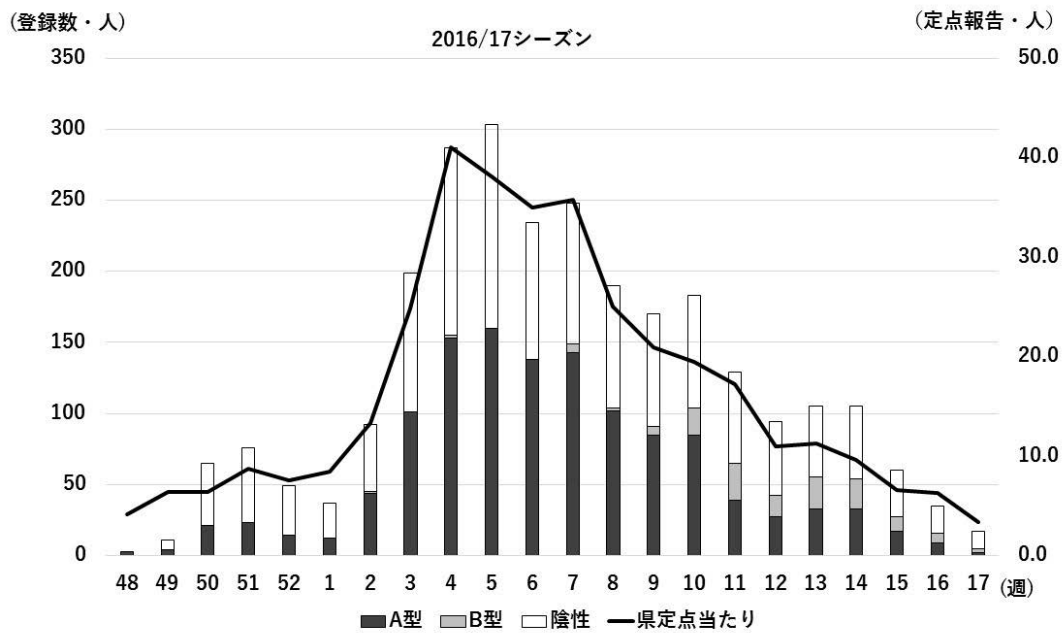
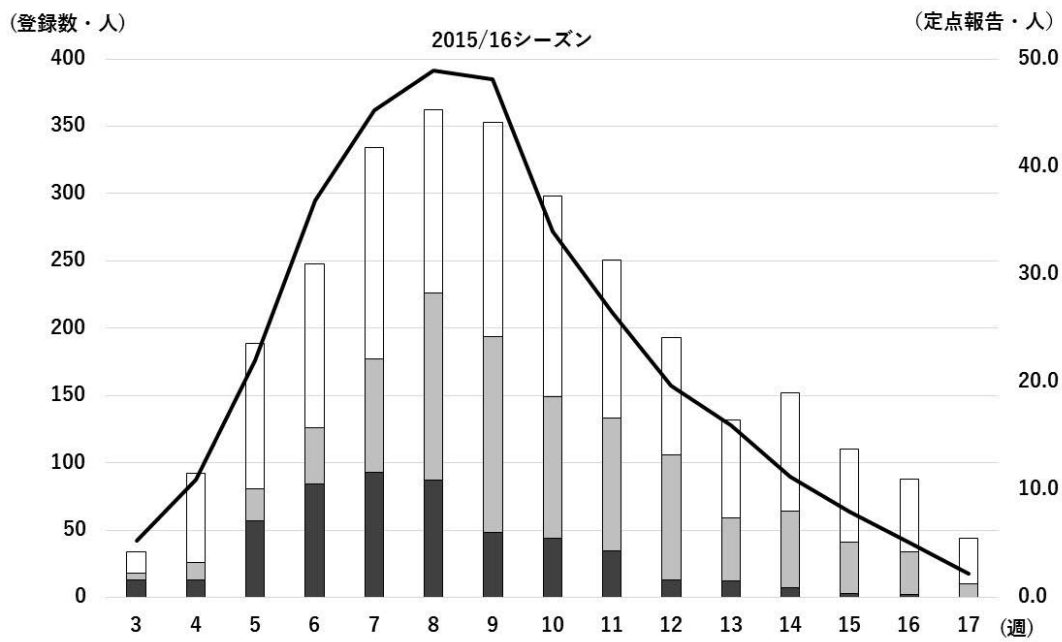


図 2 : 2 季の週別登録数 (棒グラフ) と石川県の定点当たり報告数 (折れ線グラフ)

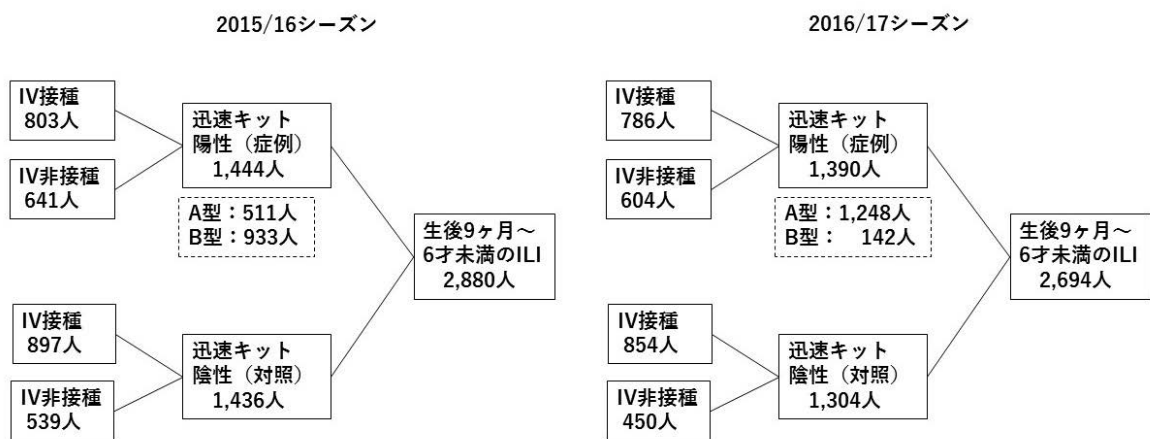


図 3 : 対象の内訳 (2 季)

	2015/16			2016/17		
	症例(N=1,444)	対照(N=1,436)	p値*	症例(N=1,390)	対照(N=1,304)	p値*
年齢中央値(才)	4 (0-5)	2 (0-5)	p<0.01	3 (0-5)	2 (0-5)	p<0.01
年齢 (才)	0才	22(1.5)	83(5.8)	41(2.9)	67(5.1)	
	1才	183(12.9)	396(27.6)	200(14.4)	404(31.0)	
	2才	197(13.6)	288(20.1)	196(14.1)	254(19.5)	
	3才	259(17.9)	223(15.5)	281(20.2)	224(17.2)	
	4才	380(26.3)	243(16.9)	336(24.2)	200(15.3)	
5才	403(27.9)	203(14.1)	336(24.2)	155(11.9)		
就園(あり)	1,291(89.4)	1,287(89.6)	p=0.90	1,250(89.9)	1,070(82.1)	p<0.01
同胞(あり)	1,080(74.8)	948(66.0)	p<0.01	1,038(74.7)	851(65.3)	p<0.01
発症数週 (週)	9(3-17)	9(3-17)	p=0.08	7(-4-17)	6(-3-17)	p=0.02
診断日数 (日)	1(0-5)	1(0-6)	p=0.99	1(0-6)	1(0-7)	p<0.01
最高体温 (°C)	39.0(38.0-41.8)	38.9(38.0-42.0)	p<0.01	39.0(38.0-41.7)	38.9(38.0-42.0)	p=0.03
昨季罹患 (あり)	169(11.7)	101(7.0)	p<0.01	216(15.5)	156(12.0)	p<0.01
昨季IV接種 (あり)	757(52.4)	658(45.8)	p<0.01	691(49.7)	580(44.5)	p<0.01
今季IV接種 (あり)	803(55.6)	897(62.5)	p<0.01	786(56.5)	854(65.5)	p<0.01

* Mann-Whitney U検定またはカイ2乗検定

表 1 : 対象の特性比較 (2 季)

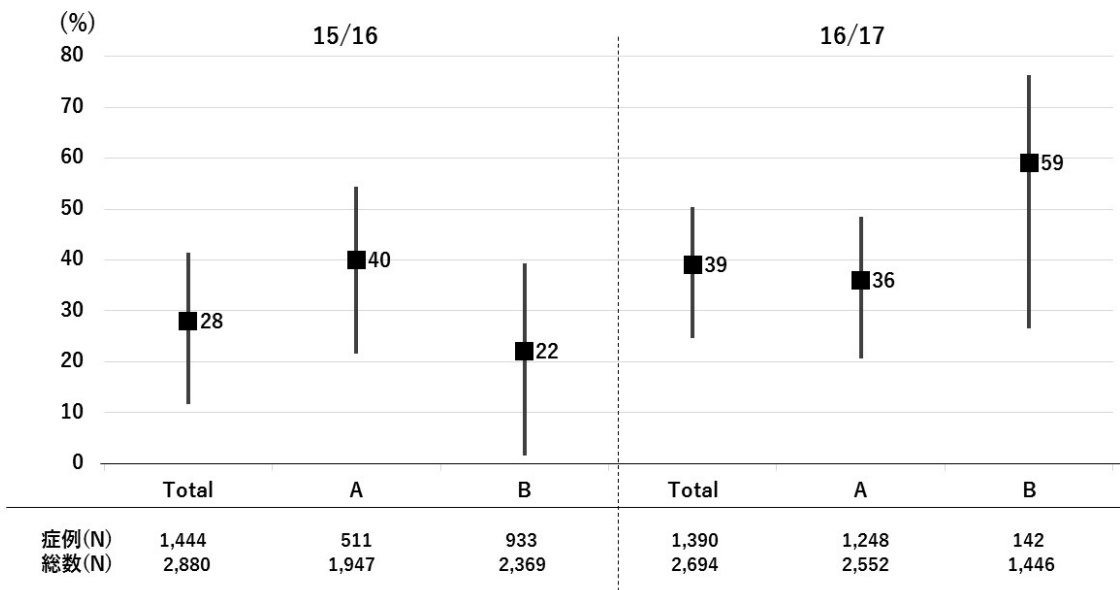


図 4 : 型別ワクチン有効率 (2 季、年齢・接種回数問わず)

四角マーカーは有効率を、上下のヒゲは 95%CI を表す。

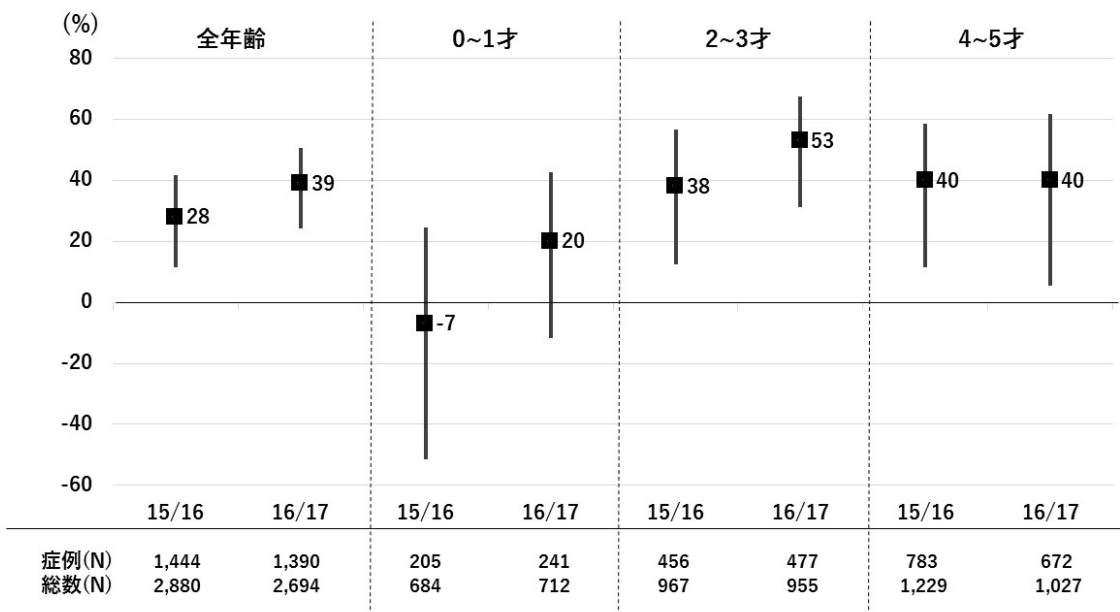


図 5 : 年齢別ワクチン有効率 (2 季、ウイルス型・接種回数問わず)

四角マーカーは有効率を、上下のヒゲは 95%CI を表す。

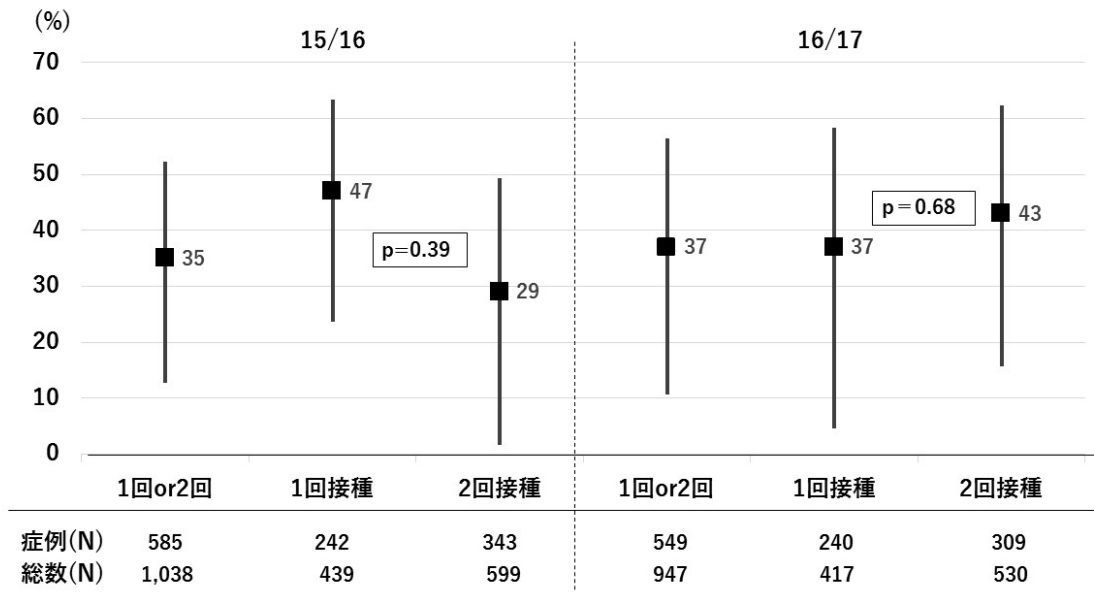


図 6：接種回数別ワクチン有効率（2季、3～5才、ウイルス型問わず）

四角マーカ―は有効率を、上下のヒゲは95%CIを表す。

1回接種群と2回接種群間の有意差検定は一方をreferenceとした多変量解析による。

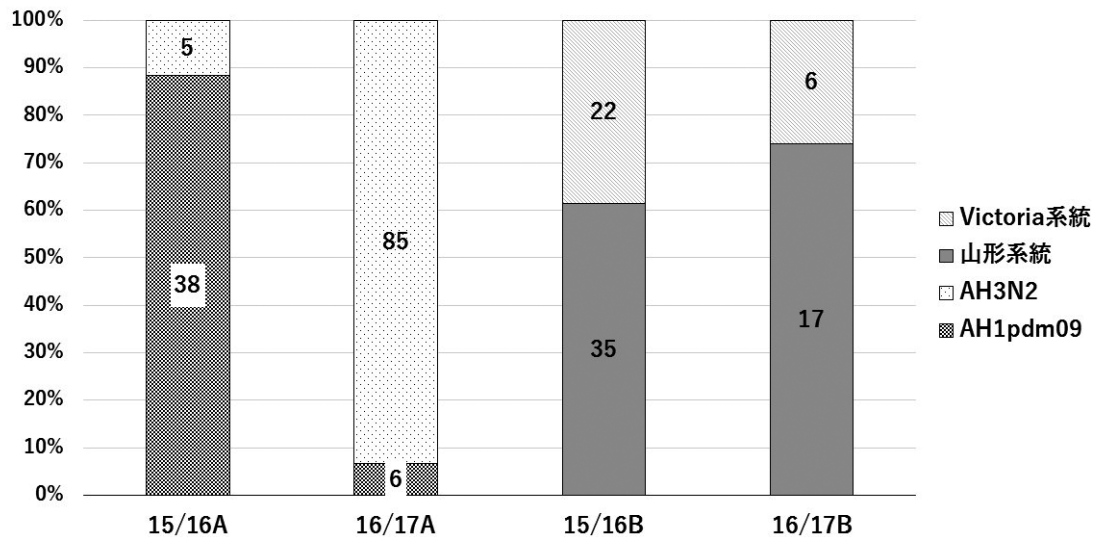


図 7：調査期間中の石川県でのインフルエンザウイルス分離・検出状況（2季）

	2015/16シーズン	2016/17シーズン
A型	A/カリフォルニア/7/2009(X-179A)(H1N1)pdm09 A/スイス/9715293/2013(NIB-88)(H3N2)	A/カリフォルニア/7/2009(X-179A)(H1N1)pdm09 A/香港/4801/2014(x-263)(H3N2)
B型	B/プーケット/3073/2013(山形系統) B/テキサス/2/2013(ビクトリア系統)	B/プーケット/3073/2013(山形系統) B/テキサス/2/2013(ビクトリア系統)

表 2 : 2 季のワクチン株